Pharmakokinetische Untersuchungen mit Atenolol (Gleichzeitig ein Beitrag zur Entwicklung des Rezeptorkonzepts)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Monika Czypionka
aus Bad Honnef

Bonn 1980

Pharmakokinetische Untersuchungen mit Atenolol (Gleichzeitig ein Beitrag zur Entwicklung des Rezeptorkonzepts)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Monika Czypionka
aus Bad Honnef

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. H.R. Ochs
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Esser

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H.J. DENGLER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

gewidmet
meinem Sohn

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	7
Teil I	
Methodik	7
Probenaufarbeitung	8
Ergebnisse	10
Diskussion	11
Teil II	
Historische Entwicklung des Rezeptorkonzepts	13
Wie weit läßt sich nun heute - weitere 15 Jahre später - der Begriff ß-Rezeptor definieren ?	20
Wirkungsprofil und wichtigste Kontraindikationen der ß-Rezeptorenblocker bei Angina pectoris	23
Zusammenfassung	28
Abbildungen	29
Tabellen	39
Literaturverzeichnis	49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0025

Einleitung

Atenolol (4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-phenylacetamide) ist ein ß-Adrenorezeptoren-Antagonist (ß-Blocker) mit kardioselektiver Wirkung.

Im Tierversuch konnten sympathomimetische und membranstabilisierende Wirkungen nicht nachgewiesen werden (1, 2, 3). Untersuchungen am Menschen haben die ß-Rezeptoren-blockierenden und zumindest teilweise kardioselektiven Eigenschaften von Atenolol bestätigt (4, 5).

Ziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine dosisabhängige Absorptionskinetik von Atenolol, wie dies z.B. für Tetracyclin (6) nachgewiesen und für Digoxin ausgeschlossen werden konnte (7), vorliegt (Teil I).

Im zweiten Teil der Arbeit wird dargelegt, wie durch die Entwicklung der ß-Rezeptorenblocker ein theoretisches Konzept des letzten Jahrhunderts therapeutisch verwirklicht wurde.

Teil I

Methodik

8 gesunde Probanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren nahmen an der Studie teil. Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht der Probanden gehen aus Tab. 1 hervor.

Die Probanden erhielten in randomisierter Reihenfolge 50 mg, 100 mg, 200 mg und 600 mg Atenolol morgens nüchtern oral mit einem Glas Wasser. Zwischen jedem Versuch lagen mindestens 14 Tage.

Jeweils vor sowie 5, 15, 30, 45, 60, 90 min und 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 15, 18, 24, 30 und 36 h nach jeder Dosis wurde eine venöse

Blutprobe in einer Plastikspritze entnommen. Die 10 ml-Proben wurden nach vollständiger Gerinnung abzentrifugiert, das Serum in separate Röhrchen gefüllt und im Gefrierschrank bei minus 20 ° bis zur Aufarbeitung gelagert.

Probenaufarbeitung

Reagenzien

Atenolol-Tabletten á 50 mg ICI 66.082 (Illinois, USA).

Gaschromatographie:

Variant-Gaschromatograph-Serie 2780 mit ungepulstem Ni'63'-Detektor.

Die Trägergasdurchflußrate betrug 60 ml/min.

Als innerer Standard diente Oxprenolol.

Nach Auftauen der Proben wurde das Serum kurz geschüttelt und 1 ml der Probe mit 2,5 ml 0,1 n Ammoniaklösung versetzt, 10 min auf einem Herins-Christ-Schüttler geschüttelt und dann mit 5 ml Butanol-Cyclohexan gemischt (30 % Cyclohexan in Butanol) versetzt, wiederum 10 min geschüttelt und anschließend 5 min zentrifugiert. Die organische (gleich obere) Phase wurde in ein zweites Röhrchen pipettiert und mit 2 ml 0,1 n HCl versetzt, 10 min geschüttelt und 5 min zentrifugiert. Die obere Phase wurde mittels einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt, wiederum mit Butanol-Cyclohexan versetzt und 10 min geschüttelt und anschließend 5 min zentrifugiert. Der letzte Reinigungsschritt wurde wiederholt und anschließend die wässrige Phase mit 2,5 ml 1,0 normalem Ammoniak versetzt und 10 min geschüttelt, dazu 5 ml Butanol-Cyclohexan gegeben und 10 min geschüttelt und anschließend 5 min zentrifugiert.

Die organische Phase wurde in ein frisches Spitzbodenröhrchen mit Glasperlen pipettiert und über Stickstoff abgedampft, bis kein Lösungsmittel mehr vorhanden war. Danach wurden 1000 ml Hepto-

fluorbutyrat-Anhydrit zugegeben und 40 min bei 80 ^{o} in einem Sandbad abgedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigsäureäthylester aufgenommen und in verschlossenen Röhrchen bis zum Aufspritzen auf den Gaschromatographen bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Zur Injektion wurden 2 µl mittels einer Hamilton-Pipette rasch auf den Chromatographen aufgespritzt. Das säulenseitig Teflonbeschichtete Injektorseptum wurde jeden 2. Tag gewechselt.

Zur Überprüfung der ß-adrenergen Blockade wurde 3 h nach jeder Atenolol-Dosis der Umfang der ß-adrenergen Blockade mit Isoproterenol getestet (8), und zwar in Form von Bolus-Injektionen mit zunehmender Konzentration (2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 50, 80 µg/ml), bis eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz um mindestens 30 Schl./min erreicht war. Außerdem wurde vor der 1. Isoproterenol-Gabe und nach jeder Bolus-Injektion der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen.

Im Anschluß an den Isoproterenol-Sensibilitätstest unterzogen sich die Probanden einer ergometrischen Laufbandbelastung *.

* Die Ergebnisse sind Gegenstand der Dissertation DENHOVEN Bonn 1980

Ergebnisse

Abb. 1 zeigt die typischen Gaschromatogramme eines Probanden 4, 8, 24 und 36 h nach der oralen Gabe von 200 mg Atenolol zusammen mit dem inneren Standard. Die untere Meßgrenze des Assays lag bei 0,01 ng/ml; der Variationskoeffizient der Methode bei 8 %.

Abb. 2 gibt die Isoproterenol-Mengen wieder, die 3 h nach jeder Dosis benötigt wurden, um die Herzfrequenz um 30 Schl./min zu steigern. Ohne Atenolol wurden 3,5 ± 0,5 µg benötigt. Für die 12-fach höhere Dosis von 600 mg wurden im Mittel 94 ± 13 µg zur Frequenzsteigerung benötigt.

Die Abb. 3 bis 6 geben den Verlauf der Serum-Konzentrationszeitkurven nach der oralen Gabe von 50, 100, 200 und 600 mg Atenolol (Abb. 3 - 7) wieder. Die Eliminationshalbwertzeiten betrugen im Mittel nach 50 mg 8,3 ± 1,5, nach 100 mg 8,7 ± 1,3, nach 200 mg 7,3 ± 1,2 und nach 600 mg 6,1 ± 0,6 Stunden.

Die Abb. 3 bis 6 lassen erkennen, daß die Absorption von Atenolol äußerst rasch erfolgt und bereits nach 1 h (bei Gabe von 600 mg erst nach 3 bis 4 h) das Maximum erreicht war.

Aus Tab. 2 bis 5 sind die Serumkonzentrationen der einzelen Versuchspersonen für jede Dosis ersichtlich.

In Abb. 7 ist die Fläche unter der Serum-Konzentrationszeitkurve (in µg/ml und h) gegen die Atenolol-Dosis (in mg) aufgetragen. Wie aus der Abb. ersichtlich, besteht eine direkte Beziehung zwischen der Dosis und der Fläche unter der Serum-Konzentrationszeitkurve.

Diskussion

Atenolol wurde von allen Probanden ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen. Lediglich nach Einnahme der 600 mg-Dosis gaben zwei der acht Versuchsprobanden beim Treppensteigen eine geringgradige Dyspnoe an. Die Ergebnisse des Isoproterenol-Sensibilitätstestes zeigen, daß auch mit der niedrigsten Dosis von 50 mg oral nach 3 h noch eine wesentliche ß-adrenerge Blockade erzielt wurde. Mit Erhöhung der Atenolol-Dosis konnte eine weitere signifikante Zunahme der ß-Rezeptorenblockade erzielt werden.

Die Absorption von Atenolol nach oraler Gabe erfolgte nach sämtlichen Dosen äußerst rasch. Die maximalen Spiegel wurden zwischen 90 min und 3 h erreicht. Diese Ergebnisse stimmen gut überein mit den Resultaten von BROWN und Mitarbeitern sowie FITZGERALD und Mitarbeitern (10, 11, 12). BROWN fand das Maximum nach Gabe von 50 mg von ca. 2 Stunden nach Applikation, wobei allerdings festzustellen ist, daß in dieser Studie zu früheren Zeitpunkten keine Blutuntersuchungen erfolgten. Auch die von uns bestimmten Eliminationshalbwertzeiten von 8,7 $\pm$ 1,3 stimmen mit denen in der Literatur gut überein. So fand BROWN nach Gabe von 200 mg eine mittlere Eliminationshalbwertzeit von 6,3 $\pm$ 0,55 h. Auch FITZGERALD gibt eine Eliminationshalbwertzeit von 5 bis 6 Stunden an, in Übereinstimmung mit früheren Berichten von REEVES und SASSARD (13, 14).

Aus den Abb. 4 bis 6 geht hervor, daß sich das Absorptions- und Eliminationsverhalten von Atenolol nach allen Gaben im Prinzip gleich verhielt. Nach einer schnellen Absorptionsphase fielen die Plasmaspiegel zunächst rasch und dann nach Erreichen der dominanten ß-Eliminationsphase bei semilogarithmischer Auftragung in linearer Weise ab.

Bei Vergleich der Fläche unter der Serum-Konzentrationszeitkurve nach den 4 verschiedenen oralen Dosen zeigte sich, daß eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Ausmaß der Absorption besteht. Be-

bekanntlich ist die Fläche unter der Serum-Konzentrationszeitkurve ein direktes Maß für den Umfang der Absorption eines oral gegebenen Medikamentes.

BROWN und Mitarbeiter geben ebenfalls eine lineare Beziehung zwischen den applizierten Dosen von 12,5, 25, 50, 100, 200 und 400 mg und den Plasmakonzentrationen 2 und 24 h nach Applikation an. Die Absorption von Atenolol nach oraler Gabe ist unvollständig. BROWN und Mitarbeiter fanden 100 % unveränderten Atenolols nach intravenöser Gabe, jedoch nur 44 % nach oraler Applikation wieder (10).
AMERY und Mitarbeiter (20) untersuchten die Beziehung von tägl. Dosis und Blutspiegeln von Atenolol nach chronischer Gabe. Sie stellten fest, daß auch unter Atenololdauerapplikation im untersuchten Bereich von 75 bis 600 mg täglich die Blutspiegel morgens und abends mit der Dosis korrelierten.
Auch CONWAY berichtet von einer 45 %igen renalen Atenolol-Ausscheidungsquote nach oraler Gabe. Diese Daten nach oraler und i.v.-Applikation können darauf hinweisen, daß einerseits die Absorption unvollständig ist, andererseits eine Ausscheidung über die Galle und/oder Stuhl erfolgen muß (12).
In dieser Hinsicht verhielt sich Atenolol ähnlich dem Practolol (15), Pindolol (16) und Sotalol (17), unterscheidet sich aber von Propranolol, dessen Ausscheidung sich bei renaler Insuffizienz nicht verändert (18, 19).
BODEM zeigte, daß die Inulin- und Practolol-Clearance bei Patienten mit verschiedenen Graden renaler Schädigung in linearer Beziehung standen.
Auch zur Kinetik des Atenolol bei Niereninsuffizienz sind inzwischen Daten publiziert worden (13, 20). SASSARD konnte zeigen, daß mit dem Grad der renalen Schädigung die Eliminationshalbwertzeit ansteigt, bis sie einen Durchschnittswert von 22 Stunden bei Patienten mit ausgeprägter renaler Schädigung erreicht.
Auch KIRCH und Mitarbeiter geben an, daß im Vergleich zu den anderen häufig verordneten und vorwiegend metabolisierten Betablokkern - wie Propranolol, Metoprolol oder Pindolol - Atenolol überwiegend über die Niere ausgeschieden wird (19). Nach intravenöser

Gabe fanden sie, daß nur etwa 10 % des Präparates durch nicht renale Mechanismen eliminiert wird und überwiegend unverändert in den Exkrementen erscheint. Eine Metabolisierung von Atenolol erscheint nur in kleinstem Ausmaße. Im Urin wird ein nicht konjugierter wässriger Metabolit eliminiert, der nur 2 - 3 % der oralen Dosis entspricht und auf 5 - 8 % nach einer intravenösen Injektion ansteigt. Die Metabolit weist nur geringe ß-blockierende Wirkung auf, etwa 1/10 der des unveränderten Atenolols.

Diese weitere gefundene Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit und der Kumulation des Präparates bei chronischer, oraler Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz erlangt klinische Bedeutung: Die Dosis muß bei diesen Kranken entsprechend reduziert werden. Dabei ist zu bedenken, daß die Eliminationshalbwertzeit des Atenolols erst bei einem GFR von 30 ml/min anzusteigen scheint. Bei Patienten mit einem GFR <30 ml/min wird eine Verminderung der Dosis befürwortet, und zwar sollte bei einem GFR zwischen 10 und 30 ml/min nur 1/2 der üblichen Dosis gegeben werden. Liegt das GFR <10 ml/min, ist eine Verminderung auf 1/4 der üblichen Dosierung zu empfehlen.
Bei Patienten, die dialysiert werden, sollte nach Angaben dieser Autoren Atenolol in einer Dosis von 50 mg jeweils nach der Dialyse verabreicht werden (20).

Teil II

Historische Entwicklung des Rezeptorkonzepts

Beta-Rezeptorenblocker haben sich in den letzten 20 Jahren von Testsubstanzen eines kleinen Kreises eingeweihter Physiologen und Pharmakologen zu einem festen Bestandteil der Arzneimitteltherapie entwickelt. Betablocker werden bei der medikamentösen Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten als bedeutenster Fortschritt der letzten Jahre angesehen. Derart attraktive Eigenschaften einer Medikamentengruppe sind verführerisch und können zu Übertreibungen verleiten. Auch die Betablocker oder Beta-Sympatholytika

sind dieser Gefahr nicht entgangen und eine der sich daraus ergebenden Konsequenzen, die wir heute beobachten, ist die ständig wachsende Zahl ähnlicher Präparate, die sich bestenfalls geringfügig voneinander unterscheiden, von denen aber keins wesentliche Vorteile bietet. Hersteller und eifrige Kliniker erliegen der Versuchung, den inzwischen erfolgreichen Präparaten neue Wirkungen zuzuschreiben, die ihnen nicht zukommen, und kritische Einwände und vorsichtige Zurückhaltung beiseite zu schieben. Dabei ist das Anfangsstadium der ß-Blocker-Entwicklung keineswegs durch Enthusiasmus und Optimismus gekennzeichnet.

Die Entwicklung der ß-Rezeptorenblocker bis zu ihrer therapeutischen Nutzung belegt in besonderer Weise die Fruchtbarkeit einer naturwissenschaftlichen Hypothesenbildung, die von exakten Beobachtungen und einfachen, logisch aufgebauten Experimenten ausgeht. Sie ist aber auch beispielhaft für die sprunghafte, kaum berechenbare Entwicklung und Verbreitung wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Die Grundlagen der systematischen Entwicklung der ß-Sympatholytika wurden um die Jahrhundertwende durch die Arbeiten und Konzepte der späteren Nobelpreisträger DALE, LOEWI und EHRLICH geprägt. Etwa gleichzeitig mit der Definition des autonomen Nervensystems und der Entdeckung des Adrenalinumkehreffekts durch DALE führte der Begründer der Chemotherapie, EHRLICH, den pharmakologischen Rezeptorbegriff ein. EHRLICHS Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Zelle und der Arzneimittel gehen schon auf seine ältesten Arbeiten über die Verteilung bestimmter Farbstoffe im tierischen Organismus zurück. Schon um die Jahrhundertwende gelangte er zu der Auffassung, daß die Körperzellen je nach ihrer Art zu Farbstoffen bestimmte Affinitäten zeigten. Eosin z.B. färbte das ganze Gewebe gleichmäßig, Neutralrot nur Zellgranula und eine Injektion von Methylenblau ergab eine spezifische Anfärbung des Nervengewebes (21). Weitere langjährige immunologische Untersuchungen über Toxine und Antitoxine führten ihn zu den bekannten Prinzipien der primären Verankerung der Toxine, zur Seitenkettentheorie der Zellen und zum Begriff der Zellrezeptoren.

Diesen anfangs immunologischen Begriff des "Zellrezeptors" hat EHRLICH dann nach weiterem jahrelangen Studium an Trypanosomen auch auf chemische Substanzen übertragen: Das alte Gesetz der Chemie "Corpora non agunt nisi liquida" formulierte er nun um in das Prinzip der EHRLICHschen Chemotherapie: "Corpora non agunt nisi fixata". Obwohl EHRLICH in der Behandlung der Trypanosomenerkrankungen, der Malaria und der Syphilis bereits überzeugende klinische Erfolge erzielen konnte, wurde sein Konzept angezweifelt und wegen seiner Einfachheit als nicht neu abgetan.

Dazu ein Ausschnitt aus einem 1908 gehaltenen Vortrag: "Daß irgendeine Substanz auf ein bestimmtes Organ, z.B. das Gehirn, oder auf einen Parasiten nur dann wirken kann, wenn sie von ihnen gespeichert wird, ist eine fast selbstverständliche Vorstellung, die sich andeutungsweise bis in die ältesten Vorzeiten der Heilkunde verfolgen läßt. Sprach doch schon ein mittelalterlicher Forscher* direkt davon, daß die Arzneimittel gewisse Spiculae haben müssen, mit denen sie sich an die Organe anheften. Eine praktische Rolle hat aber dieses Axiom in der modernen Pharmakologie nicht gespielt. Meine Gegner werfen mir vor, daß das, was ich beabsichtige, etwas ganz Selbstverständliches wäre und nicht vieler Worte bedürfe. Aber, meine Herren, in der Wissenschaft handelt es sich nicht um Worte, sondern um Taten und Arbeiten. Wenn König Heinrich IV. den Ausspruch tat, daß jeder Bürger in seinem Lande sonntags ein Huhn im Topf haben sollte, so war das ja edel und schön gedacht, viel wichtiger wäre es aber gewesen, wenn er praktisch etwas getan hätte, um diesen Wunsch der Verwirklichung näherzubringen. Ein jedes Axiom hat überhaupt nur dann einen Zweck, wenn es durch Arbeit in Nutzen umgesetzt wird und man es nicht tief, wie in einem Schrein, verborgen hält. Solches war aber der Fall bei der Pharmakologie, die erst in den allerletzten Jahren angefangen hat, sich der Notwendigkeit zu fügen und das Verankerungsprinzip, das in der Immunitätslehre schon lange Jahre eine Rolle spielt, anzuerkennen und dementsprechend ihre Arbeitsrichtung zu modernisieren."

---

*(Paracelsus)

EHRLICH sprach in seinen Arbeiten bereits von Begriffen wie "Stereospezifität der Rezeptoren" und "Rezeptorschwund" - Definitionen, die nach 60 Jahren Vergessenheit therapeutisch wieder hochaktuell geworden sind (22, 23).

Nach der Differenzierung des autonomen Nervensystems in eine sympathische und parasympathische Komponente und den ersten Diskussionen um das Rezeptorprinzip folgte per Zufall die Entdeckung des Adrenalin-Umkehreffektes durch DALE. DALE hatte durch seine Stipendien bereits Gelegenheit, mit so bekannten Forschern wie STARLING in London und EHRLICH in Frankfurt zusammen zu arbeiten, bevor er als junger Mann 1904 in den Forschungslaboratorien der Wellcome Company seine Tätigkeit aufnahm. Sein erster Auftrag bestand darin, etwa 50 verschiedene Ergotaminderivate auf ihre blutdrucksenkende Wirkung zu untersuchen. DALE kannte die von EHRLICH formulierten "wichtigen 4 großen G" für die Forschung: Geld, Geduld, Geschick und Glück. Mit Geduld und Geschick hatte EHRLICH ihn beeindruckt - über 600 chemisch verschiedene Substanzen hatte EHRLICH allein getestet, um wirksame MITTEL gegen Trypanosomen zu finden. So sagte denn DALE von sich selbst, daß seine erste Entdeckung, der Adrenalinumkehreffekt, ein riesiger Glücksfall war, bedingt durch einen unverzeihlichen groben Fehler seinerseits: "a really shocking howler" (24).

Während er nämlich systematisch seine Mutterkornderivate an Katzen testete, erhielt er von der Firmenleitung einen getrockneten Nebennierenextrakt mit der Bitte um Überprüfung, ob ein derartiger Extrakt Adrenalin enthalte. Um nun seine laufende Ergotamin-Serie nicht zu unterbrechen, injizierte er diesen Extrakt am Ende des Versuchstages, nachdem also die Katzen reichlich Ergotalkaloide erhalten hatten. Die Folge: Die Adrenalininjektion führte zu einem Blutdruck-Abfall und nicht zu dem erwarteten Anstieg. DALE gab deshalb den Rest des Extraktes mit dem Vermerk "Grobe Verunreinigung" zurück, fuhr mit seinen eigenen Versuchen fort und erhielt prompt eine Woche später den nächsten Extrakt. Da er in der kurzen Zeit noch nicht alle Ergotderivate zu Ende getestet hatte, sah er abermals den gleichen Erfolg: Die vorbehandelten Katzen reagierten

auf die Adrenalininjektion mit einem Blutdruck-Abfall. Diesmal wurde DALE jedoch stutzig. Was hatte er gesehen?

Heute wissen wir, daß das sympathische Nervensystem über α- und ß-Rezeptoren seine Wirkung hervorruft und Ergotamin als α-Rezeptorenblocker anzusehen ist (Abb. 8). Adrenalin wirkt durch überwiegende Stimulation der α-Rezeptoren gefäßverengend und somit blutdrucksteigernd. Die weitaus schwächere blutdrucksenkende ß-Komponente tritt dabei in den Hintergrund. Wird allerdings durch einen α-Rezeptorenblocker wie das Ergotamin die gefäßverengende Wirkung des Adrenalin aufgehoben, kann nur noch der blutdrucksenkende Effekt registriert werden.

Adrenalin-Umkehreffekt: α-Blockade mit z.B. Ergotamin läßt nur noch die RR-senkende Komponente der Adrenalinwirkung zur Geltung kommen (s. Abb. 8).

Im Prinzip war das α-ß-Rezeptorkonzept 1904 entdeckt. Obwohl DALE als Schüler EHRLICHS das pharmakologische Rezeptor-Konzept bekannt war, vermied er in dieser und auch in seinen folgenden Arbeiten diesen Begriff. Er gab vielmehr den Vorstellungen den Vorzug, daß das sympathische Nervensystem erregende und hemmende Fasern haben müsse. Seine Anschauungen wurden dann Ende der dreißiger Jahre durch die von CANNON und ROSENBLUETH vertretene Hypothese in den Hintergrund gedrängt, die zwei konträre Arten sympathischer Überträgerstoffe, nämlich das Sympathin E und I, forderten: Statt einer Substanz, die über zwei Rezeptoren unterschiedliche Effekte hervorruft, war ja auch der Fall denkbar, daß zwei verschiedene Überträgerstoffe für die gegenteilige Blutdruckwirkung verantwortlich zeigten (25). Ganz so verwerflich war diese Theorie zweier Überträgerstoffe auch wieder nicht, schließlich wissen wir heute, daß über das sympathische Nervensystem zwei unterschiedlich wirkende adrenerge Substanzen, Adrenalin und Noradrenalin, freigesetzt werden können. Festzuhalten ist, daß zu Anfang unseres Jahrhunderts das Chemorezeptor-Prinzip von EHRLICH begründet und das α-, ß-Rezeptorprinzip grundsätzlich nachgewiesen waren - letzteres aber noch nicht als solches erkannt, entsprechend formuliert und auf das sympathische Nervensystem übertragen worden war.

DALE hat noch in den 60er Jahren den Kopf darüber geschüttelt, daß er so nahe an der Wahrheit vorbeigelaufen war.

40 Jahre nach den Entdeckungen von DALE und EHRLICH suchte dann AHLQUIST - heute Chef der Pharmakologie in Augusta in Georgia - nach Substanzen, die imstande waren, einen unter Vasopressin kontrahierten Uterus zu relaxieren. Man hatte zu der Zeit gerade festgestellt, daß Vasopressin den nichtschwangeren menschlichen Uterus heftig kontrahieren und somit Dysmenorrhoen hervorrufen kann. 6 Katecholamine standen AHLQUIST zur Verfügung, u.a. auch das synthetisch hergestellte Isoproterenol, das im menschlichen Organismus nicht vorkommt, und, wie wir heute wissen, ganz überwiegend die ß-Rezeptoren stimuliert. AHLQUIST fiel in seinen Experimenten auf, daß der relaxierende Effekt der Substanzen auf den Uterus von Kaninchen, Ratten und Hunden in keinem Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen auf Blutdruck oder Herzfrequenz stand. Außerdem konnten die Reaktionen des Uterus durch Vorbehandlung mit adrenergen Blockern - damals ausschließlich α-Blocker - unterschiedlich variiert werden. Diese überraschenden Ergebnisse führten AHLQUIST dazu, in einem genial einfachen Versuchsansatz die differenten adrenergen Rezeptoren durch unterschiedliche Empfindlichkeitsmuster gegenüber einer Reihe von sympathomimetischen Aminen systematisch zu charakterisieren (26). Weil sich die gegensätzlichen Einzelwirkungen der Katecholamine wie Hemmung des Darmes oder Stimulierung des Herzens mit den damals bekannten α-adrenergen Blockern nicht aufheben ließen, forderte AHLQUIST zwei Arten von Rezeptoren: Er bezeichnete sie mit α, ß, da die Ausdrücke stimulierend und inhibierend seinen Ergebnissen nicht gerecht geworden wären. Jeder Rezeptor wies nämlich sowohl stimulierende und inhibierende Charakteristika auf.

Über die α-Rezeptoren läßt sich zum einen eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur und des Uterus, andererseits z.B. eine Erschlaffung des M. dilatator Pupillae hervorrufen. Eine Stimulation der ß-Rezeptoren führt zu einer Tonusabnahme von Gefäßen und Uterus, andererseits zu einer Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens. Es muß hier betont werden, daß das AHLQUISTsche α-, ß-Konzept der adrenergen Übertragung lediglich experimentelle Beobachtungen an Geweben und Organen erklären sollte und primär mit keinem bioche-

mischen Begriffsinhalt ausgestattet war. In dieser Beziehung ist Paul EHRLICH bereits 1/2 Jahrhundert früher seiner Zeit weit voraus gewesen: Er hatte es immer bedauert, daß er die chemischen Protoplasma-Gruppierungen der Trypanosomen, die er Chemo-Rezeptoren nannte, in ihrer atomaren Struktur nicht näher charakterisieren oder gar analysieren konnte. Mit anderen Worten: EHRLICH hatte seine Chemo-Rezeptoren nicht als theoretisches Denkmodell aufgefaßt, sondern ein spezifisch biochemisches Äquivalent angenommen.

Nach der Formulierung des α-ß-Konzepts der adrenergen Übertragung wurden zunächst Beobachtungen gemacht, die mit einer selektiven α-Blockade vereinbar waren. Erst 1958, also 10 weitere Jahre nach AHLQUISTs Publikation, veröffentlichten POWELL und SLATER aus den Lilly-Forschungslaboratorien eine Arbeit, in der Dichlorisoproterenol als selektiver ß-Rezeptorenblocker charakterisiert wurde (27). Gleichzeitig und unabhängig von diesen Arbeiten hatte BLACK in den Forschungslaboratorien der Imperial Chemical Industries (ICI) damit begonnen, verschiedene Varianten dieses Dichlorisoproterenolmoleküls zu untersuchen. Aus diesen Arbeiten entstand 1962 das von BLACK untersuchte und vorgestellte Pronethalol, das als Alderlin^{R} der erste kommerziell verfügbare ß-Rezeptorenblocker war (28).

In überzeugender Weise ließ sich zeigen, daß diese Substanz die Wirkung des i.v. verabreichten ß-Stimulators Isoprenalin aufhebt. Es ist also letztlich der Risiko- und Pionier-Arbeit der Industrie-Laboratorien zu verdanken, daß aus AHLQUISTs Konzept eine in der Praxis anwendbare Substanz entwickelt wurde, von der man - und jetzt kommt das Paradoxon - anfangs gar nicht so recht wußte, was man mit ihr anfangen sollte, wenn auch weitsichtige Persönlichkeiten, wie BLACK selbst, die Substanz aus theoretischen Überlegungen als Therapieversuch bei Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und dem Phäochromozytom empfahl. Während der klinischen Vorarbeiten wurde allerdings eine karzinogene Wirkung des Pronethalols bei bestimmten Mäusestämmen festgestellt und deshalb durch Propranolol, ebenfalls eine Entwicklung der ICI, ersetzt. Es gilt heute als Prototyp der ß-Blocker.

Wie weit läßt sich nun heute - weitere 15 Jahre später - der Begriff ß-Rezeptor definieren ?

Gibt es überhaupt einen ß-Rezeptor ?

Trotz zeitweilig von anderslautender Vorstellungen sind aus den von AHLQUIST definierten hypothetischen Rezeptoren in der Zwischenzeit durch eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen und nicht zuletzt durch die Entwicklung spezifischer α- und ß-Rezeptorenblocker Bestandteile der Zellmembran geworden, die heute mit Methoden der Proteinchemie angereichert und gereinigt werden können. Adrenerge Rezeptoren sind membranständige Makromoleküle, die in engem Zusammenhang mit dem Adenylcyclase-System der Zelle stehen. Durch Fraktionierung von Zellfragmenten bestimmter Gewebe lassen sich Präparationen herstellen, die sich bezüglich Affinität, stereochemischer Spezifität und Reversibilität der Bindung wie ß-adrenerge Rezeptoren des lebenden Organismus verhalten.

Die exakte wissenschaftliche Definition eines Rezeptors bereitet allerdings noch Schwierigkeiten: Es ist offensichtlich, daß ein Hormon wie z.B. Noradrenalin für Metabolismus, Transport, Speicherung, Freisetzung, Wiederaufnahme und Wirkung auf α- und ß-Rezeptoren eine ganze Reihe spezifischer Bindungsstellen für diese einzelnen Funktionen besitzen muß.

CUATRECASA (29) hat deshalb eine Reihe von Kriterien vorgeschlagen,die erfüllt werden müssen, bevor eine Bindungsstelle als Rezeptor angesehen werden kann:

1. Die Bindung muß reversibel sein;
2. die Bindungsstelle muß wohl in den Erfolgsorganen, nicht aber in den Geweben, die keine Hormonwirkung zeigen, vorhanden sein;
3. die kinetischen und Affinitätskonstanten des Bindungsprozesses müssen mit den biologischen Eigenschaften des Hormons übereinstimmen;
4. die relativen Bindungseigenschaften und die biologische Wirkung einer Reihe von Analogsubstanzen müssen sich sehr ähnlich verhalten;

5. wenn stereospezifische Eigenschaften von biologischer Bedeutung sind, wie bei den Katecholaminen, muß der Rezeptor stereospezifisch sein. Diese Kriterien sind notwendig, aber sicherlich noch nicht ausreichende Bedingungen, um eine Bindungsstelle als Rezeptor identifizieren zu können.

Bisher erfolgte die Charakterisierung und Typisierung der α- und ß-Rezeptoren vorwiegend mit konventionellen pharmakologischen Methoden. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend Anstrengungen unternommen, die ß-Rezeptoren auch chemisch zu charakterisieren und heute konzentrieren sich mehrere Arbeitsgruppen darauf, zu untersuchen, ob ß-Rezeptoren tatsächlich nur über die Adenyl-Cyclase ihre Wirkungen hervorrufen. Bisher weiß man, daß der ß-Rezeptor aus Protein besteht, da er sich durch Proteinasen zerstören läßt.

Interessant erscheint auch die Feststellung, daß die Reaktion der adrenergen Rezeptoren isoliert perfundierter Frosch-, Hunde- und Rattenherzen bei 37 ^{o} C denen eines ß-Rezeptors, bei 5 ^{o} C jedoch denen eines α-Rezeptors entsprechen: Bei höheren Temperaturen ist ein ß-Blocker, bei niedrigen ein α-Blocker als Antagnonist wirksam. Hieraus wurde geschlossen, daß α- und ß-Rezeptoren möglicherweise unterschiedliche allosterische Formen desselben Rezeptormoleküls darstellen. Mit radioaktiv markierten ß-Blockern ließ sich die Anzahl der ß-Rezeptoren für die Erythrozyten beispielsweise mit 1500 bis 2000 angeben.

Seit den EHRLICHschen Forderungen war also bis zum ersten klinischen Einsatz von ß-Rezeptoren mehr als ein halbes Jahrhundert vergangen (Tab. 6). Während der intensiven klinischen Erprobung dieser neuen Substanzgruppe in den 60er und 70er Jahren kristallisierten sich einige wichtige therapeutische Eigenschaften heraus, die nur teilweise vorhersehbar gewesen waren. So sind die ersten 20 Jahre seit Synthese des ersten ß-Blockers charakterisiert durch Verunsicherungen, Zurückhaltung, Skepsis und sogar Zweifel an den mitgeteilten klinischen Ergebnissen. Die US-Arzneipolizei, FDA, beispielsweise, hat erst 1976 Propranolol für die Behandlung des Hypertonus zugelassen. Abbildung 9 zeigt, mit welchen Anfangs-

schwierigkeiten die therapeutische Verwirklichung des Rezeptorkonzepts über Jahre zu kämpfen hatte. Über 10 Jahre nimmt die Anzahl stationärer Patienten nur langsam zu, die mit ß-Blockern behandelt werden. Es handelt sich hier um Ergebnisse des Bostoner Arzneimittel-Überwachungs-Programms, dem eine Reihe von Universitätskliniken in Deutschland, Europa und Übersee angeschlossen sind.

Zögernde Verbreitung der ß-Rezeptorenblocker über 10 Jahre. Ordinate: Prozentualer Anteil stationär behandelter Patienten, die mit ß-Blockern behandelt wurden (s. Abb. 9).

Verbreitung des Histamin-2 Antagonisten Cimetidin innerhalb weniger Monate: Marktanteil unter den Ulkus-Therapeutika (s. Abb. 10).

Mit einer weiteren Verbreitung dieser Medikamentengruppe ist zu rechnen. Dies zeigt sich auch an der Flut der im Handel befindlichen Medikamente, die der praktisch tätige Arzt in all ihren Eigenschaften kaum noch überblicken kann (Tab. 7). Man fragt sich, was negativer anzusehen ist: Der Mangel an Auswahl wie in Amerika, wo soeben erst der 2. ß-Blocker zugelassen wurde, oder der verwirrende Überfluß bei uns.

In markantem Gegensatz zur langen Geschichte bis zur Akzeptierung des ersten therapeutischen Rezeptorkonzeptes steht der durchschlagende Erfolg des nur kurz danach entwickelten Rezeptorenblockers, nämlich eines Histamin-2-Rezeptorenblockers. Wiederum sind die Namen DALE und BLACK mit diesem neuen Rezeptorkonzept zu verbinden: DALE entdeckte zwischen 1907 und 1910 das Histamin, BLACK stellte Anfang der siebziger Jahre den ersten Histaminrezeptorenblocker vor (30). Wie an den rasch steigenden Verkaufszahlen des Histaminrezeptorenblockers zu erkennen (Abb. 9 u. 10), war der Bann gebrochen, das Rezeptorprinzip nach Jahrzehnten nun auch in der Praxis anerkannt: Während zur Akzeptanz der ß-Rezeptorenblocker mehr als ein Jahrzehnt benötigt wurde, war beim Cimetidin innerhalb von wenigen Monaten ein Marktanteil von mehr als 50 % erreicht. Die Zukunft wird zeigen, ob nicht ein Teil der gegenüber den ß-Rezeptorenblockern geübten Zurückhaltung auch bei den Histaminrezeptorenblokkern angezeigt gewesen wäre.

Wirkungsprofil und wichtigste Kontraindikationen der ß-Rezeptorenblocker bei Angina pectoris.

Im folgenden soll anhand des Krankheitsbildes der Angina pectoris das Wirkungsprofil der ß-Rezeptorenblocker mit den wichtigsten Kontraindikationen geschildert werden* (Tab. 8 - 12).
Dem Symptom Angina pectoris liegt ein Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf zugrunde. Es ist das wichtigste klinische Äquivalent einer eingeschränkten Koronarreserve, in der Regel einer koronaren Herzerkrankung. Die Therapie der Angina pectoris hat das Ziel, die gestörte Sauerstoffbilanz des Herzmuskels auszugleichen. Die Eckpfeiler der medikamentösen Behandlung der koronaren Herzerkrankung sind jene Substanzgruppen, die den myokardialen Sauerstoffbedarf reduzieren, nämlich die Nitrite, die Kalziumantagonisten und die ß-Rezeptorenblocker.
An der Wirksamkeit der ß-Blocker in der Schmerzbekämpfung der Angina pectoris besteht kein Zweifel. Bei adäquater Dosierung tritt in nahezu 80 % der behandelten Patienten eine Besserung der Beschwerden ein (32). Wesentlich ist die Klärung der Frage, ob die adrenergen ß-Rezeptorenblocker auch den Spontanverlauf der Angina pectoris beeinflussen, da die Prognose der Koronarsklerose unabhängig davon ist, ob eine Angina pectoris vorliegt oder nicht. In den verschiedenen, seit 1974 durchgeführten Langzeitstudien an Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten hatten, deutet sich eine Senkung der Mortalitätsrate an (31).
Die einzelnen Organsysteme weisen eine unterschiedliche Verteilung an α- und ß-Rezeptoren auf, über die die Sympathikusfunktion übertragen wird. Die Rezeptoren im Herzmuskel gehören vorzugsweise dem ß-Typ an. Neben den auch im Koronargefäßsystem nachgewiesenen ß-Rezeptoren finden sich hier besonders α-Rezeptoren, die zumindest beim Versuchstier eine große Bedeutung für die Regulation der Koronardurchblutung haben (33). Über die α-Rezeptoren wird bei einer Sympathikusstimulation eine Drosselung, über die ß-Rezeptoren eine

*Dem interessierten Leser wird für Einzelheiten bei den anderen Indikationsgebieten Literaturstelle Nr. 31 empfohlen.

Steigerung der Koronardurchblutung erreicht. Unter dem Einfluß einer ß-Rezeptorenblockade wird die durch die Katecholamine verursachte dilatatorische Wirkungskomponente aufgehoben und der Koronarwiderstand über die α-Rezeptoren erhöht. Allerdings kann nicht ohne weiteres von diesen aus Tierversuchen gewonnenen Erkenntnissen auf die Verhältnisse im Koronarsystem des Menschen unter den Bedingungen einer Koronarsklerose geschlossen werden.

Da die Sauerstoffextraktion des Koronarblutes unter Ruhebedingungen sehr hoch ist und durch körperliche Belastung kaum gesteigert werden kann, muß der erhöhte Sauerstoffbedarf vorzugsweise über eine gesteigerte Koronardurchblutung gedeckt werden. Gerade den lokalen Faktoren scheint hierbei eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Daß allerdings das autonome Nervensystem in der Regulation der Koronardurchblutung bei einer Koronarinsuffizienz auch eine Rolle spielt, deuten in letzter Zeit mitgeteilte Befunde über eine negative Beeinflussung der ß-Rezeptorenblocker auf den Verlauf der Prinzmetal-Angina an (34).

Insgesamt steigt der Koronarwiderstand während einer ß-Blockade an. Das Blut wird jedoch zugunsten der subendokardialen Schichten umverteilt. Das scheint insbesondere in ischämischen Bezirken der Fall zu sein. Am wachen, nicht sedierten Versuchstier wurde nachgewiesen (36), daß Propranolol nach akutem Koronarverschluß die Durchblutung und auch die Funktion ischämischer Bezirke signifikant verbessert. Gleichzeitig nimmt in diesen ischämischen Myokardarealen der Blutfluß zum Endomyokard, der "letzten Wiese", im Verhältnis zum Epimyokard signifikant zu. Neben der Erhöhung des Koronarwiderstands sind die Zunahme des Ventrikelvolumens und die Verlängerung der Ejektionszeit als Faktoren anzuführen, die die Gesamt-O_2-Bilanz des Herzens verschlechtern. Sie sind allerdings nur dann von klinischer Bedeutung, wenn eine Herzinsuffizienz vorliegt und dabei die Kontraktilität durch einen erhöhten Sympathikustonus kompensatorisch gesteigert wird. Eine ß-Blockade führt unter diesen Umständen zu einer Vergrößerung des Herzens, die nach dem La Placeschen Gesetz eine Verstärkung der Wandspannung und damit des Sauerstoffbedarfs zur Folge hat. Hieraus erklärt sich die Tatsache, daß

die manifeste Herzinsuffizienz neben extremen Bradykardien, atrioventrikulären Blockierungen und den obstruktiven Ventilationsstörungen zu den Kontraindikationen einer ß-Rezeptorenblockade gehören (Tab.12). Nach einer Rekompensation einer Herzinsuffizienz mit Digitalis ist jedoch eine ß-Blockertherapie durchaus möglich.

Gegenüber den die Sauerstoffbilanz des Herzens verschlechternden Effekten überwiegen eindeutig jene Mechanismen, die den Sauerstoffbedarf senken: Wesentlich ist die Verminderung der Herzfrequenz, insbesondere die Hemmung ihres Anstieges unter Belastungsbedingungen. Hinzu kommt eine Abnahme der Kontraktilität und eine Reduktion des "Afterload", was sich besonders bei Hypertonikern positiv auswirkt.

Inwieweit bei der Angina pectoris eine Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve des Hämoglobins nach rechts und eine Beeinflussung der Freisetzung freier Fettsäuren durch ß-Blocker zusätzlich eine Rolle spielen, ist bisher umstritten (38). Ebenso ist der durch Propranolol verursachte Hemmungseffekt auf die Aggregation der Thrombozyten in seiner klinischen Bedeutung bei der koronaren Herzerkrankung nicht endgültig geklärt (35, 38). Hier stellt sich die Frage, ob die signifikant geringere Anzahl an Todesfällen bei Patienten, die nach einem Myokardinfarkt mit einem ß-Blocker behandelt wurden, mit dieser Wirkung zusammenhängt oder ob diese Substanzen direkt die infolge Sauerstoffmangels in den Zellen auftretenden metabolischen Veränderungen unterdrücken, bei denen die myokardialen Rezeptoren eine Rolle spielen.

Viele im Handel befindliche ß-Blocker (Tab.7) weisen unabhängig von der ß-sympathikolytischen Aktivität zusätzliche Effekte auf, nämlich eine membranstabilisierende Wirkung (direkt negativ inotroper Effekt) und (oder) eine "Intrinsic"-Aktivität (sympathikomimetische Eigenwirkung). Trotz zunächst anderslautender Vorstellungen hat sich gezeigt, daß der Behandlungserfolg bei der Angina pectoris ausschließlich von der ß-Sympathikolyse abzuhängen scheint. Für diese Annahme lassen sich folgende Gründe anführen:

1. ß-Blocker mit oder ohne "Intrinsic"-Aktivität sowie Substanzen mit oder ohne membranstabilisierende Wirkung haben in Vergleichsstudien keine unterschiedliche antianginöse Wirksamkeit ergeben.

2. Das Dextroisomer von Propranolol, das eine dem l-Isomer vergleichbare membranstabilisierende, aber keine nachweisbare ß-blockierende Wirkung besitzt, ist unwirksam, daß ß-adrenolytische, aktive l-Isomer dagegen ist wirksam.

3. Die mit therapeutischen Dosen erzielten Blutspiegel liegen in einem Bereich, in dem die unspezifischen Effekte nicht zur Geltung kommen. Grundsätzlich muß man also davon ausgehen, daß die einzelnen Substanzen in der Behandlung der Angina pectoris bei entsprechender Dosierung gleichermaßen wirksam sind. Allerdings dürfte bei einer Neigung zur Bradykardie ein Blocker mit "Intrinsic"-Aktivität vorzuziehen sein. Ähnlich verhält es sich mit der selektiven Wirkung, die auf einer Differenzierung der Betarezeptoren in zwei Untergruppen, nämlich in $ß_1$- und $ß_2$-Rezeptoren, beruht. Diese Rezeptoren unterscheiden sich dadurch voneinander, daß die einen im Tierversuch auf manche ß-Sympathikomimetika oder ß-Rezeptorenblocker schon bei etwas geringeren Konzentrationen ansprechen als die anderen. Die ß-Rezeptoren im Herzen gehören dem $ß_1$-Typ, jene in den Arteriolen, der Bronchialmuskulatur und an den glykogenolytischen oder lipolytischen Enzymen zum $ß_2$-Typ. Aus dieser Konstellation läßt sich ableiten - wie in zahlreichen klinischen Untersuchungen bestätigt -, daß die antianginöse Wirksamkeit beider Substanzgruppen vergleichbar ist. Wenn auch für $ß_1$- wie $ß_2$-Rezeptorenblokker die gleichen Kontraindikationen bestehen, wird man bei einer zwingenden Indikation, beispielsweise wenn zusätzlich eine obstruktive Ventilationsstörung oder ein Diabetes mellitus besteht, einen $ß_1$-selektiven Blocker vorziehen.

Die Dosierung der ß-Rezeptorenblocker muß individuell erfolgen: Die Ansprechbarkeit des Patienten hängt eng mit dem jeweiligen Sympathikustonus zusammen. Weiterhin müssen die Probleme der Pharmakokinetik eines jeden ß-Rezeptorenblockers beachtet werden (Tab. 7).

Die orale Dosis ist schrittweise zu steigern, bis der Patient beschwerdefrei ist. Die Ruhefrequenz sollte allerdings 50 Schläge/ Minute nicht unterschreiten. Bei ß-Blockern mit "Intrinsic"-Aktivität ist ein Abfall der Frequenz unter Ruhebeindungen nicht zu erwarten. Sollten Zweifel an der mit der gegebenen Dosis erzielten ß-Blockade bestehen, ist die Überprüfung der Belastungstachykardie zur Beurteilung der erzielten Hemmung geeignet (39, 40).

In der Literatur sind einige Fälle mit koronarer Herzerkrankung beschrieben, bei denen das plötzliche Absetzen von ß-Blockern zu schweren Komplikationen geführt hat. 12-24 Stunden nach dem Absetzen wurden instabile Angina, Myokardinfarkt und Rhythmusstörungen, auch mit tödlichem Ausgang, beobachtet. Dosis und Dauer der vorausgegangenen ß-Blockertherapie scheinen dabei keine Bedeutung zu haben. Wahrscheinlich tritt durch den plötzlichen Entzug des ß-Blockers ein schweres Mißverhältnis zwischen dem Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffbedarf auf. Die Ursache hierfür ist nicht geklärt. Neben einer Aufhebung der Hemmung könnten zusätzlich eine gleichzeitig gesteigerte Empfindlichkeit der ß-Rezeptoren, eine erhöhte Konzentration an Katecholaminen im Plasma und Veränderungen im Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone eine Rolle spielen. Daraus folgt, daß eine Therapie der Angina pectoris mit ß-Blockern nur bei zwingender Indikation unterbrochen werden darf. Das gilt auch prinzipiell vor operativen Eingriffen. Sollte ein Absetzen dennoch indiziert sein, muß die Dosis schrittweise reduziert werden.

Zusammenfassung

Im ersten Teil der Arbeit wird eine neu entwickelte gaschromatographische Methode zur Bestimmung von Atenolol im Serum beschrieben und ihre praktische Anwendung in einer kinetischen Studie aufgezeigt:

Es wird an 8 gesunden Probanden nachgewiesen, daß nach oraler Gabe von 50, 100, 200 und 600 mg Atenolol eine direkte Beziehung zwischen Dosis und der Fläche unter der Serumkonzentrations-zeitkurve besteht. Somit konnte eine Dosis-abhängige Absorption von Atenolol nach oraler Gabe ausgeschlossen werden. Die mittleren Eliminationshalbwertzeiten lagen bei 6,1 $\pm$ 0,6 (600 mg) bis 8,7 $\pm$ 1,3 (100 mg) h und stimmen mit den Ergebnissen in der Literatur ausgezeichnet überein.

Im zweiten Teil der Arbeit wird anhand der Entwicklung der ß-Rezeptorenblocker die therapeutische Verwirklichung des von EHRLICH aufgezeigten theoretischen Rezeptorkonzeptes dargelegt:

Es wird eingegangen auf die Problematik der Definition des Rezeptorbegriffs. Daran anschließend werden die Indikationen, kardialen Wirkungen, spezifische und unspezifische Nebenwirkungen sowie die Kontraindikationen einer Therapie mit ß-Rezeptorenblockern aufgezeigt. Weiterhin werden die Unterschiede der wichtigsten zur Zeit im Handel befindlichen ß-Rezeptorenblocker tabellarisch zusammengefaßt.

Abbildungen

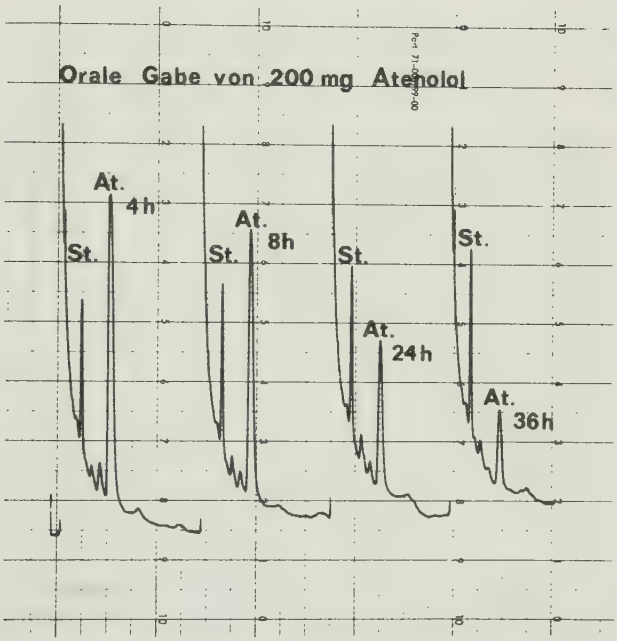

Abb. 1: Typische Gaschromatogramme einer Versuchsperson nach oraler Gabe von Atenolol zu den angegebenen Zeiten. Wiedergegeben ist jeweils der Peak von Atenolol sowie des inneren Standards.

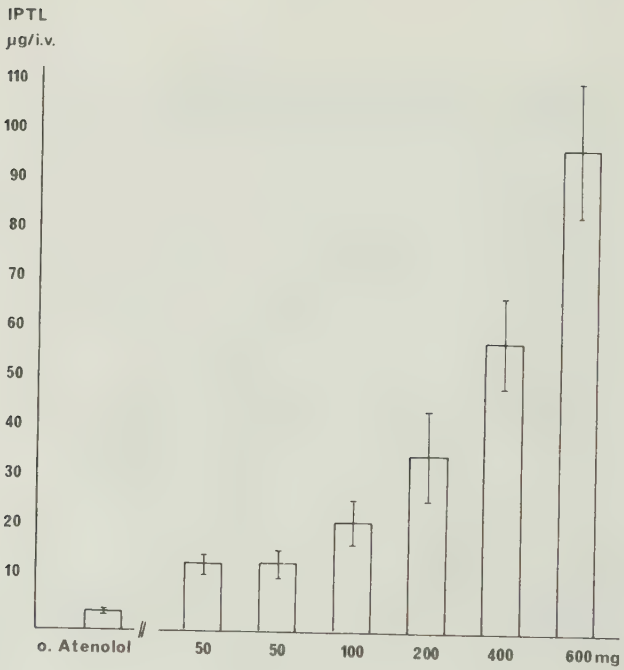

Abb. 2: Isoproterenoltest:
Wiedergegeben ist die mittlere Menge an Isoproterenol, die vor und nach der Gabe von Atenolol erforderlich war, um eine Steigerung der Herzfrequenz von 30 Schl./min gegenüber der Ausgangsfrequenz zu erzielen.

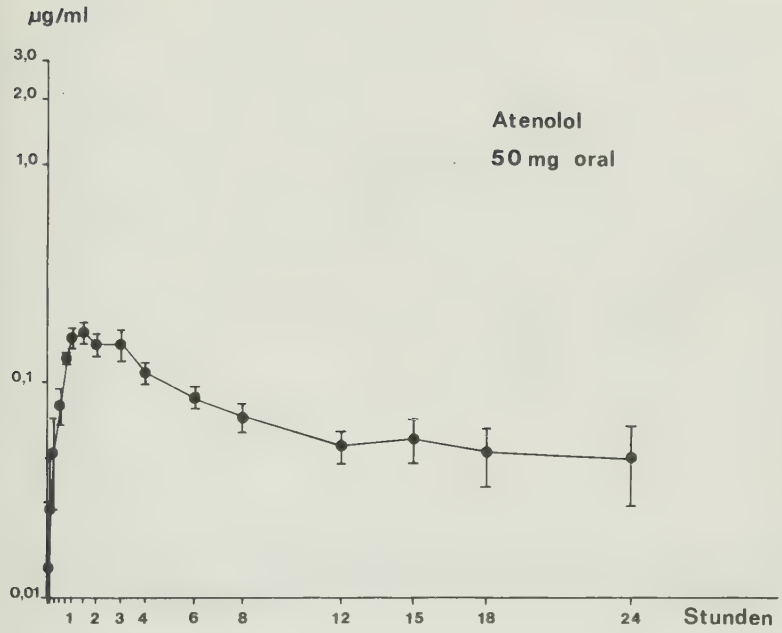

Abb. 3: Serumkonzentrationszeitkurve (Mittelwerte ± SEM) von 8 Versuchspersonen nach der Gabe von 50 mg Atenolol oral.

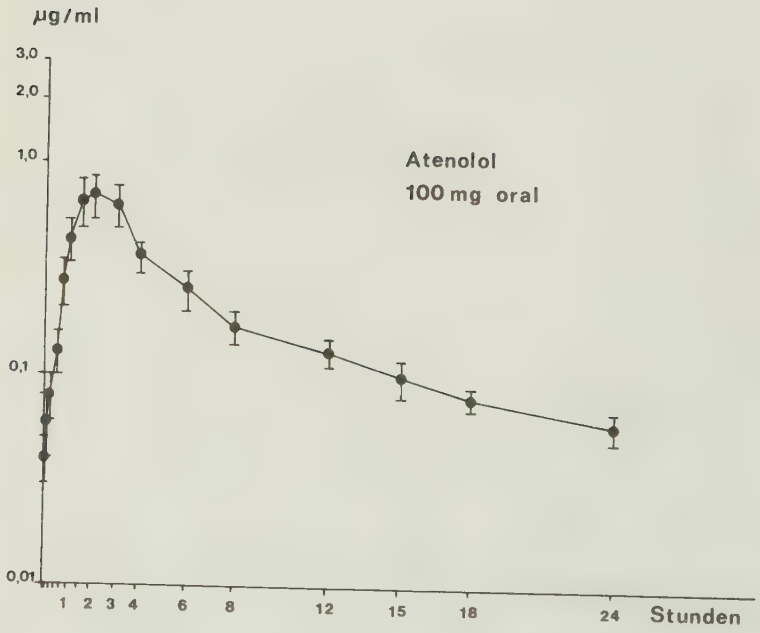

Abb. 4: Serumkonzentrationszeitkurve (Mittelwerte ± SEM) von 8 Versuchspersonen nach der Gabe von 100 mg Atenolol oral.

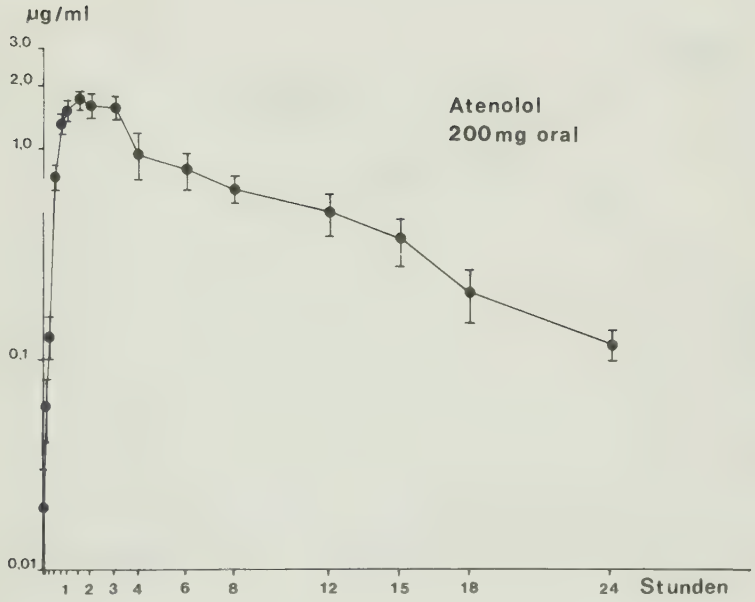

Abb. 5: Serumkonzentrationszeitkurve (Mittelwerte ± SEM) von 8 Versuchspersonen nach der Gabe von 200 mg Atenolol oral.

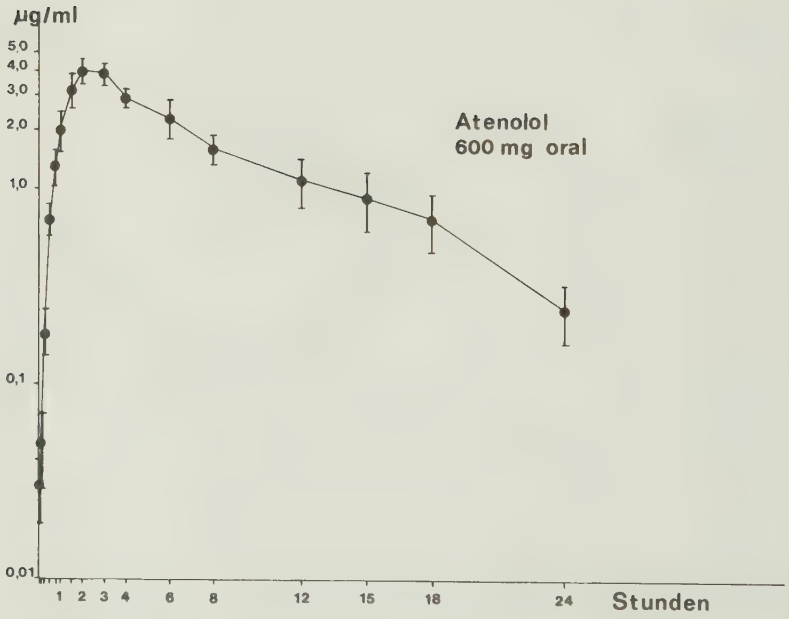

Abb. 6: Serumkonzentrationszeitkurve (Mittelwerte ± SEM) von 8 Versuchspersonen nach der Gabe von 600 mg Atenolol oral.

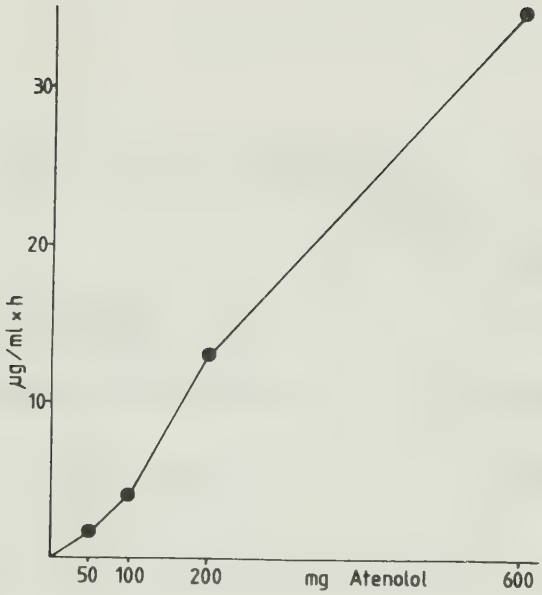

Abb. 7: Beziehung zwischen der Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve und der verabreichten Dosis von Atenolol. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen verabreichter Dosis und Fläche unter der Serumkonzentrationszeitkurve.

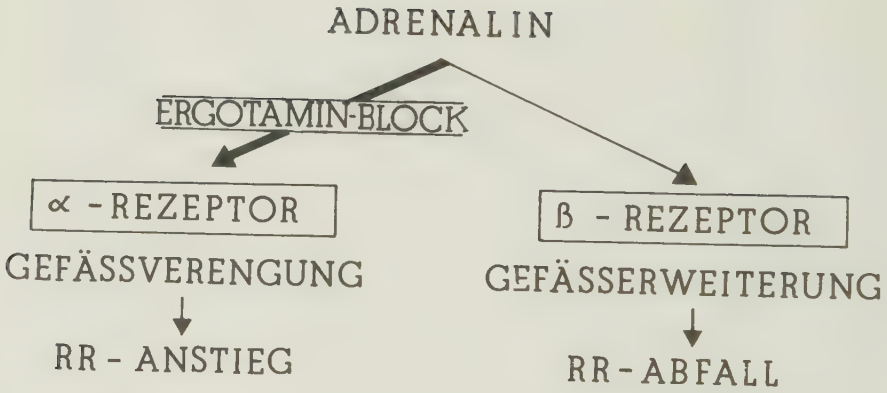

Abb. 8: Adrenalin-Umkehreffekt: α-Blockade mit z.B. Ergotamin läßt nur noch die RR-senkende Komponente der Adrenalinwirkung zur Geltung kommen.

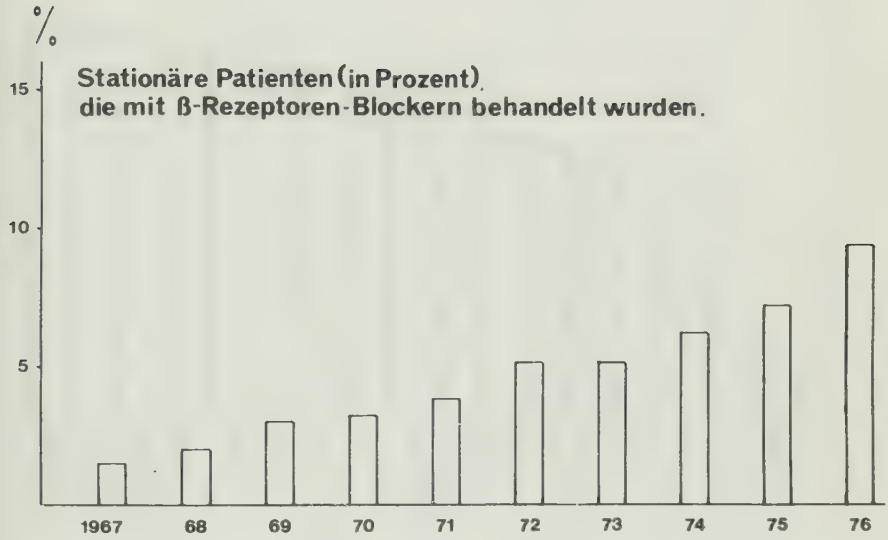

Abb. 9: Zögernde Verbreitung der ß-Rezeptorenblocker über 10 Jahre.

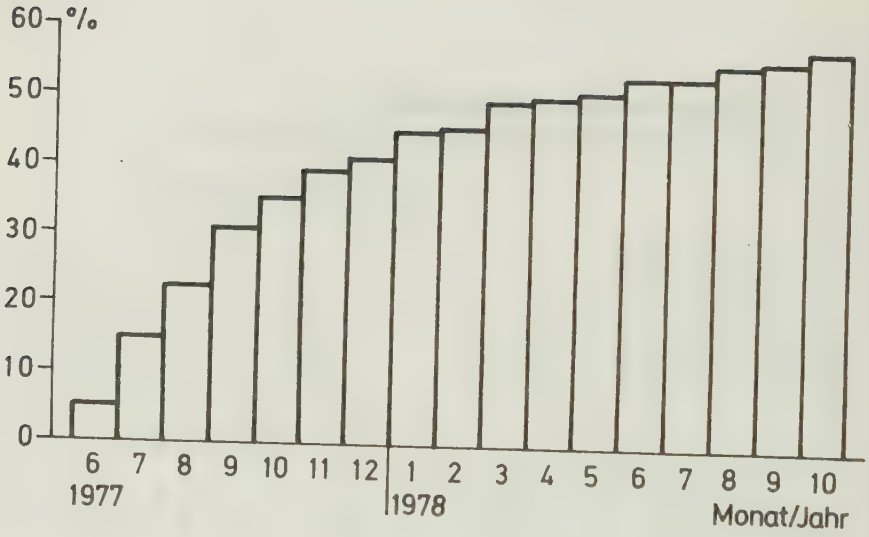

Abb. 10: Verbreitung des Histamin-2 Antagonisten Cimetidin innerhalb weniger Monate.

Tabellen

Tab. 1: Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht der Versuchsprobanden.

Probanden ♂	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
m	23	83	184
m	30	69	176
m	25	67	172
w	26	63	168
m	27	84	196
m	28	65	179
m	28	72	176
m	25	88	190

Tab. 2:

Proband	Dosis: 50 mg oral																		
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	12h	15h	18h	24h	30h	36h	48h
UHG	0	0	0,1	0,1	0,1	0,11	0,23	0,18	0,23	0,18	0,14	0,11	0,10	0,1	0,1	0,10	0,08	0,07	0,08
NS	0	0,06	0,08	0,08	0,14	0,1	0,08	0,08	0,05	0,09	0,08	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,1
HUF	0	0	0	0,03	mis.	0,16	0,14	0,13	0,14	0,13	0,12	0,08	0,06	0,1	0,05	0,03	0,03	0,01	0,03
BJ	0,11	0,15	0,16	0,16	0,15	0,25	0,25	0,24	0,25	0,14	0,08	0,11	0,08	0,08	0,12	0,14	0,03	0,1	0,04
SHA	0	0	0,04	0,08	0,12	0,18	0,19	0,12	0,11	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,03	0,05	mis.	mis.	0,03
B	0	0	0	0,08	0,13	0,15	0,13	0,1	0,1	0,09	0,06	0,03	0,01	0	0	0	0	0	0
JoDu	0	0	0	0,06	0,14	0,23	0,2	0,2	0,16	0,08	0,06	0,06	0,03	0,04	0,01	0	0	0	0
HME	0	0	0	0,03	0,1	0,13	0,15	0,14	0,13	0,11	0.08	0,06	0,06	0,04	0,04	0	0	0	0
MW	0,01	0,03	0,05	0,08	0,13	0,16	0,17	0,15	0,15	0,11	0,08	0,07	0,05	0,06	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04
SD	0,04	0,05	0,06	0,04	0,02	0,05	0,06	0,05	0,07	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,03	0,04	0,05
SEM	0,01	0,02	0,02	0,02	0,91	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,51	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02

Tab. 3:

Proband	Dosis: 100 mg oral 5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	12h	15h	18h	24h	30h	36h	48h
UHG	0	0,01	0,01	0,06	0,07	0,07	0,16	0,21	0,22	0,22	0,19	0,18	0,12	0,09	0,08	0,04	0,03	0,03	0,07
NS	mis.	0,05	0,09	0,18	0,25	0,4	0,25	0,45	0,5	0,6	0,24	0,18	0,1	0,09	mis.	0,03	0,02	0,01	0
HUF	0,10	0,12	0,13	0,24	0,5	0,65	0,7	0,74	0,8	0,5	0,2	0,04	0,17	0,14	0,1	0,05	0,04	0,03	0,03
BJ	0,04	0,07	0,10	0,19	0,55	0,68	1,25	0,8	0,72	0,4	0,23	0,14	0,1	0,08	0,06	0,03	0,01	0,01	0
SHA	0,03	0,06	0,07	0,09	0,10	0,10	0,33	0,5	0,2	0,13	0,09	0,07	0,04	0,03	0,02	0,04	0,05	mis.	0,09
B	0	0	0,01	0,03	0,04	0,7	1,5	1,75	1,4	0,55	0,55	0,34	0,18	0,15	0,11	0,08	0,64	0,03	0,03
JoDu	0,07	0,11	0,15	0,2	0,5	mis.	0,5	0,59	0,7	mis.	0,46	0,23	0,21	0,15	0,13	0,13	0,08	0,06	0,03
HME	0,02	0,02	0,07	0,08	0,25	0,5	0,58	0,65	0,5	0,7	0,15	0,14	0,14	0,12	0,09	0,07	0,1	0,03	0,06
MW	0,04	0,06	0,08	0,13	0,28	0,44	0,66	0,71	0,63	0,37	0,26	0,17	0,13	0,1	0,08	0,06	0,05	0,03	0,04
SD	0,04	0,05	0,05	0,03	0,21	0,27	0,48	0,46	0,38	0,19	0,16	0,09	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,02	0,03
SEM	0,01	0,02	0,02	0,03	0,07	0,1	0,17	0,16	0,14	0,07	0,06	0,03	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,07	0,01

Tab. 4:

Proband	Dosis: 200 mg oral 5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	12h	15h	18h	24h	30h	36h	48h
UHG	0	0,01	0,01	0,5	1,0	1,25	2,05	2,1	2,35	mis.	1,4	1,3	1,25	0,75	0,52	0,21	0,1	0,06	0,01
NS	0,01	0,04	0,14	0,85	1,25	1,35	2,5	0,9	0,85	0,55	0,51	0,34	0,22	0,18	0,13	0,10	0,05	0,04	0,01
HUF	0	0,02	0,2	1,3	1,5	2,1	2,2	2,6	2,5	0,7	0,57	0,55	0,23	0,15	0,13	0,08	0,03	0,02	0
BJ	0	0,06	0,16	0,6	2,1	1,9	1,3	1,3	1,15	2,0	0,9	0,75	0,46	0,21	0,17	0,08	0,08	0,03	0
SHA	0,06	0,1	0,1	0,75	1,0	mis.	1,75	1,75	1,5	0,9	0,6	0,57	0,6	0,6	mis.	mis.	mis.	mis.	mis.
B	0,04	0,15	0,03	0,32	0,8	0,8	0,9	0,85	1,25	mis.	1,5	0,8	0,57	0,6	0,22	0,2	0,14	0,09	0,08
JoDu	0,04	0,06	0,18	0,73	1,6	1,75	1,7	1,6	1,5	0,57	0,25	0,25	0,23	mis.	mis.	0,11	0,11	0,14	0,09
HME	0	0,05	0,2	0,85	1,4	1,6	1,5	1,3	1,5	0,9	0,68	0,55	0,5	0,24	0,1	0,08	0,04	0,03	0,01
MW	0,02	0,06	0,13	0,74	1,33	1,54	1,74	1,6	1,56	0,94	0,8	0,64	0,51	0,38	0,21	0,21	0,08	0,06	0,03
SD	0,02	0,05	0,07	0,29	0,41	0,44	0,51	0,6	0,57	0,54	0,44	0,32	0,34	0,24	0,16	0,06	0,04	0,04	0,04
SEM	0,01	0,02	0,03	0,10	0,15	0,15	0,18	0,21	0,2	0,22	0,16	0,11	0,12	0,09	0,06	0,02	0,02	0,02	0,01

Tab. 5:

Proband	Dosis: 600 mg oral 5'	10'	15'	30'	45'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	12h	15h	18h	24h	30h	36h	48h
UHG	0,02	0,05	0,13	0,55	0,6	1,9	6,0	5,5	5,4	4,5	4,0	3,1	3,0	2,8	2,1	0,81	0,75	0,3	0,08
NS	0	0,01	0,15	1,15	1,2	1,25	1,7	1,75	2,49	2,65	1,6	1,5	1,65	0,7	0,65	0,12	0,09	0,05	0,02
HUF	0	0,01	0,08	0,25	0,75	1,0	2,5	2,65	3,2	3,0	2,45	2,05	1,25	1,25	0,75	0,15	0,08	0,03	0,02
BJ	0,03	0,10	0,31	1,0	2,6	2,8	3,6	6,6	2,4	2,1	1,35	1,0	0,48	0,91	0,48	0,10	0,05	0,04	mis.
SHA	0,16	0,19	0,44	1,0	1,1	1,4	1,5	3,4	mis.	2,5	mis.	1,75	0,28	0,19	0,22	0,17	0,09	0,08	0,02
B	0,02	0,06	0,24	1,0	2,5	4,6	5,3	5,4	5,8	4,1	3,6	2,0	0,89	0,65	0,4	0,4	0,3	0,17	0,03
JoDu	0,01	0,02	0,03	0,21	0,63	0,7	1,25	3,2	3,1	2,5	0,85	0,65	0,42	0,21	0,14	0,05	0,03	0	0
HME	0	0,01	0,03	0,4	0,9	3,1	3,4	3,8	4,6	2,0	mis.	0,75	0,5	0,29	0,14	0,13	0,09	0,04	0,02
MW	0,03	0,05	0,18	0,7	1,3	2,0	3,2	4,0	3,9	2,9	2,3	1,6	1,1	0,9	0,7	0,24	0,18	0,09	0,03
SD	0,05	0,06	0,14	0,38	0,8	1,31	1,76	1,64	1,54	0,91	1,27	0,81	0,88	0,86	0,65	0,25	0,24	0,1	0,02
SEM	0,01	0,02	0,05	0,13	0,28	0,46	0,62	0,58	0,52	0,32	0,51	0,28	0,31	0,30	0,23	0,08	0,08	0,03	0,00

Tab. 7:

Handelspräparat	Substanz	Kardioselekt.	ISA	Membranstabilisierende Wirkung	Max.Blutspiegel (h)	Bioverfügbarkeit (%)
Aptin^{R}	Alprenolol	nein	+	+	0,5 - 1,5	~10
Beloc^{R}	Metoprolol	ja	-	-	0,5 - 1,5	~40
Betadrenol^{R}	Bupranolol	nein	-	+	(1 - 2)	(>80)
Disorat^{R}	Methylpranol	nein	-	-	>0,5	?
Doberol^{R}	Toliprolol	nein	+	+	?	?
Dociton^{R}	Propranolol	nein	-	+	1 - 2	20 - 50
Lopresor^{R}	Metoprolol	ja	-	-	1 - 2	30 - 50
Prent^{R}	Acebutolol	ja	+	+	3 - 4	60
Solgol^{R}	Nadolol	nein	-	-	3 - 4	30 - 40
Sotalex^{R}	Sotalol	nein	-	-	2 - 3	90
Stresson^{R}	Bunitolol	nein	+	-	1 - 2	?
Temserin^{R}	Timolol	nein	-	-	2 - 4	75 - 90
Tenormin^{R}	Atenolol	ja	-	-	2 - 4	45 - 50
Trasicor^{R}	Oxprenolol	nein	+	+	1 - 2	75 - 90
Visken^{R}	Pindolol	nein	+	(+)	1 - 2	~100

First-Pass-Effect	Eliminationshalbwertzeit (h)	Renale Elimination (%)	Schwankung Blutspiegel (-fach)	Aktiver Metabolit	Tägl. Dosis oral (mg)
+	2 - 3	< 1	→ 20	+	200 - 800
+	3 - 4	< 3	~5	-	100 - 400
+	(1, 3)	(>80)	?	+	80 - 200
?	?	?	?	-	20 - 60
?	?	5	?	-	30 - 60
+	2 - 6	< 3	→ 20	+	120 - 360
+	3 - 4	< 3	?	-	200 - 300
+	2 - 4	40	5	+	400 - 800
-	20 - 24	30	1,5 - 2	-	60 - 360
-	13	95	2 - 4	-	200 - 640
-	5 - 6	90	2 - 4	-	20 - 40
-	4 - 5	73	?	+	15 - 60
-	6 - 7	90	3 - 4	-	50 -(200)
(+)	2	< 3	5	-	160 - 320
-	4 - 5	40	2 - 4	-	15 -(30)

Tab. 6:

Historischer Überblick	
1900	EHRLICH: Rezeptor-Konzept
1904	DALE: Adrenalin-Umkehreffekt
1948	AHLQUIST: α-, ß-Rezeptorkonzept
1962	BLACK: ß-Rezeptorenblocker Pronethalol
1972	BLACK: H_2-Rezeptorenblocker

Tab. 8:

Indikation für ß-Rezeptorenblocker
Hypertonie
Koronare Herzkrankheit
Herzrhythmusstörungen
Funktionelle Herzbeschwerden
Hypertr. obstrukt. Kardiomyopathie
Hyperthyreose
Psychosen
Migräne-Prophylaxe
Essentieller Tremor
Glaukom

Tab. 9:

KARDIALE WIRKUNGEN DER BETA-BLOCKER

1. Herzfrequenz	↓
2. Kontraktilität	↓
3. Wandspannung	↓
4. Gesamtresistenz des Koronargefäßsystems	↑
5. Umverteilung des Blutes im Koronarkreislauf	
6. Preload	↓
7. Afterload	↓

Tab. 10:

SPEZIFISCHE NEBENWIRKUNGEN DER BETA-REZEPTORENBLOCKER

Hypoglykämie	
Depression	- besonders Propranolol
Schlaflosigkeit Alpträume Halluzinationen	- besonders Blocker mit "Intrinsic"-Aktivität
Muskelschwäche Muskelkrämpfe	- besonders Pindolol
Kalte Extremitäten Raynaud-Phänomen Claudicatio intermittens	- besonders nicht selektive Blocker
Herzinsuffizienz Hypotonie Bradykardie AV-Überleitungsstörungen Bronchiale Obstruktion	

Tab. 11:

UNSPEZIFISCHE NEBENWIRKUNGEN DER BETA-REZEPTORENBLOCKER

Kopfschmerzen	
Müdigkeit	
Gastrointestinale Beschwerden	Übelkeit
	Druckgefühl
	Krampfartige Schmerzen
	Durchfall
Hauterscheinungen	Erythem
	Makulopapulöses Exanthem
	Urtikaria
	Erythema exsud. multiforme
Thrombopenie	
Leukopenie	
Hämolytische Anämie	

Tab. 12:

KONTRAINDIKATION FÜR EINE BETA-BLOCKERTHERAPIE

Manifeste Herzinsuffizienz
Obstruktive Atemwegserkrankung
Bradykarde Herzrhythmusstörungen
Arterielle Durchblutungsstörungen

V o r s i c h t b e i:

Diabetes mellitus
Neigung zu Hypoglykämie
Azidose

Literaturverzeichnis

1. BARRETT, A.M., J. CARTER, J.D. FITZGERALD, R. HULL and D. LeCOUNT:
A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug.
Brit. J. Pharmacol. 48, B 340 P, 1973

2. HAINSWARTH, R., F. KARIM and J.B. STOKER:
Blockade of peripheral vascular response to iso-prenaline by three ß-adrenoceptor antagonists in the anasthetised dog.
Brit. J. Pharmacol. 51, 161 - 168, 1974

3. HARRY, J.O., M.F. KNAPP and R.J. LINDEN:
The actions of a new ß-adrenoceptor blocking drug. ICI 66,082, on the rabbit papillary muscle and on the dog heart.
Brit. J. Pharmacol. 51, 169 - 177, 1974

4. GRAHAM, B.R., D.W. LITTLEJOHNS, B.N.C. PRICHARD, B. SCALES and P. SOUTHERN:
Preliminary observations on the human pharmacology of ICI 66,082 in normal volunteers.
Brit. J. Pharmacol. 49, 154 P, 1973

5. MARLIN, G.I., C.R. KUMANA, C.M. KAYE, D.M. SMITH and P. TURNER:
An investigation into the cardiac and pulmonary ß-adrenoceptor blocking activity of ICI 66,082 in man.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 2, 151 - 157, 1975

6. OCHS, H.R., G. BODEM:
Dosisabhängige biologische Verfügbarkeit von Digoxin.
Zeitschr. Kardiol. 69, 38, 1980

7. OCHS, H.R., D.J. GREENBLATT, G. BODEM, J.S.HARMATZ:
Dose independant pharmacokinetics of digoxin in humans.
Amer. Heart J. 96, 507, 1978

8. BROWN, H.C., S.G. CARRUTHERS, G.D. JOHNSTON, J.G. KELLY, J. McAINSH, D.G. McDEVITT and R.G. SHANKS:
Clinical pharmacologic observation on atenolol. a ß-adrenoceptor blocker.
Clin. Pharm. Ther. 20, 524 - 534, 1976

9. FITZGERALD, J.D., R. RUFFIN, K.G. SMEDSTAD, R. ROBERTS and J. McAINSH:
Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol in man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 81 - 89, 1978

10. CONWAY, F.J., J.D. FITZGERALD, J. McAINSH, D.J. ROWLANDS, W.T. SIMPSON:
Human pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on atenolol (ICI 66,082) a new cardioselective ß-adrenoceptor blocking drug.
Brit. J. clin. Pharmacol. 3, 267 - 272, 1976

11. SASSARD, J., N. POZET, J. McAINSH, J. LEGHEAND and P. ZECH:
Pharmacokinetics of atenolol in patients with renal impairment
Europ. J. clin. Pharmacol. 12, 175 - 180, 1977

12. REEVES, P.R., J. McAINSH, D.A.D. McINTOSH and M.J. VINROW:
Metabolism of atenolol in man.
Xenobiotica 8, N. 5, 313 - 320, 1978

13. BODEM, G., C.A. CHIDSEY:
Pharmacokinetic studies of practolol, a beta-adrenergic antagonist in man.
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 26 - 29, 1973

14. BODEM, G., H. GRIESER, M. EICHELBAUM, R. GUGLER:
Pharmacokinetics of practolol in renal failure.
Europ. J. Pharmacol. 7, 249 - 252, 1974

15. OHNHAUS, E.E.:
The pharmacokinetics of unchanged pindolol in patients with impaired renal function.
Brit. J. Pharmacol. 47, 11 P, 1973

16. TJANDRAMAGA, T.B., J. THOMAS, R. VERBECK, R. VERBESSELT, R. VERBEROKMOES, P.J. DeSCHEPPER:
The effect of endstage renal failure and haemodialysis on the elimination kinetics of sotalol.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 3, 259 - 265, 1976

17. THOMPSON, F.D., A.M. JOEKES, D.M. FOULKES:
Pharmacodynamics of propranolol in renal failure.
Brit. Med. J. 12, 434 - 436, 1972

18. LÖWENTHAL, D.T., W.A. BRIGGS, T.P. GIBSON, H. NELSON, W.B. CIRKSENA:
Pharmacokinetics of oral propranolol in chronic renal disease.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 761 - 769, 1974

19. KIRCH, W., H. KOHLER, E. MUTSCHLER, M. SCHÄFER:
Pharmacokinetics of atenolol in relation to renal function.
Europ. J. of clin. Pharmacol. (in press)

20. AMERY, A., J.-F. DePLEAN, P. LIJNEN, J. McAINSH and T. REYBROUCK:
Relationship between blood level of atenolol and pharmacologic effect.
Clin. Pharmacol. Ther. 21, 691 - 699, 1976

21. EHRLICH, P.:
Gesammelte Werke Bd. I - IV, Hrsg. F. Himmelweit, Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg

22. HABER, E., S. WRENN:
Problems in identification of the beta-adrenergic receptor.
Physiol. Rev. 56, 317 - 338, 1976

23. SOLOMON, H.S.:
Receptors, neurotransmitters and drug responses.
New Engl. J. Med. 300, 465, 1979

24. Biographical memoirs of fellows of the royal society. Vol. 16, Published by the royal society, London SWI 1970

25. CANNON, W.B., A. ROSENBLUETH:
Automatic neuroeffector systems.
Mac Millan Co., New York 1937

26. AHLQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586, 1948

27. POWELL, C.E., I.H. SLATER:
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloranalogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. 122, 480, 1958

28. BLACK, J., J.S. STEPHENSON:
Pharmacology of a new adrenergic ß-receptor blocking compound (nethalide).
Lancet 2, 311, 1962

29. CUATRECASAS, P.:
Commentary: insulin receptors, cell membranes and hormone action.
Biochem. Pharmacol. 23, 2353 - 2361, 1974

30. BLACK, J.W., W.A.M. DUNCAN, C.J. DURANT, C.R. GANELLIN, E. M. PARSON: Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. Nature 236, 385, 1972

31. LYDTIN, H., G. LOHMÖLLER:
Betarezeptorenblocker.
Aesopus Verlag, Lugano und München, 1977

32. PRICHARD, B.N.C.:
ß-adrenergic receptor blocking drugs in angina pectoris.
Drugs 7, 55, 1974

33. VATNER, S.F., E. BRAUNWALD:
Cardiovascular control mechanisms in the conscious state.
New Engl. J. Med. 293, 970, 1975

34. MISSRI, J.:
Variant angina and propranolol.
New Engl. J. Med. 294, 1007, 1976

35. KOCH-WESER, J.:
Non-beta-blocking actions of propranolol.
New Engl. J. Med. 293, 988, 1975

36. VATNER, S.F., H. BAIG, T.W. MANDERS, H.R. OCHS, M. PAGANI:
Effects of propranolol on regional myocardial function, electrograms and blood flow in conscious dogs with myocardial ischemia.
J. clin. Invest. 60, 353, 1977

37. SCHRUMPF, J.D., D.S. SHEPS, A. WOLFSON, A.L. ARONSON, L.S. COHEN:
Altered hemoglobin-oxygen affinity with longterm propranolol therapy in patients with coronary artery disease.
Amer. J. Cardiol. 40, 76, 1977

38. FRISHMEN, W.H., B. WEKSLER, J.P. CHRISTODOULOU, CH. SMITHEN, T. KILLIP:
Reversal of abdominal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. Circulation 50, 887, 1974

39. BODEM, G., H.L. BRAMMEL, J.V. WEIL, C.A. CHIDSEY:
Pharmacodynamic studies of beta adrenergic antagonism induced in man by propranolol and practolol.
J. clin. Invest. 52, 747, 1973

40. OTTEN, H., R. GUGLER, G. BODEM:
Belastungsuntersuchung von koronarinsuffizienten Patienten unter einer Betablockade mit Berücksichtigung des Blutspiegelverhaltens der Betasympatholytika.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 1735 - 1738, 1977

Für die vielfach gewährte Unterstützung bei der Entstehung meiner Dissertation möchte ich

Herrn Prof. Dr. med. G. Bodem,
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H.R. Ochs

meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 19.9.1950 wurde ich als Tochter des Kaufmannes Hugo Hohns und seiner Ehefrau Ruth, geb. Dörr, in Bad Honnef geboren.

Von 1957 - 1960 besuchte ich die evangelische Volksschule in Bad Honnef und nach dem Tode meiner Eltern, ab 1960 in Windeck/Sieg bis zur Beendigung der achten Klasse. Anschließend wurde ich in das evangelische Aufbaugymnasium in Herchen aufgenommen.

Nach der mittleren Reife begann ich 1967 die Lehre als Arzthelferin, welche 1969 erfolgreich beendete. Bis 1971 war ich in diesem Beruf tätig.

Ab 1971 besuchte ich das Friedrich-Spee-Kolleg in Neuss, wo ich 1973 das Abitur bestand.
Am 18. Januar 1974 heiratete ich den Volkswirt Norbert Czypionka.

Im Sommersemester 1974 bekam ich meine Zulassung zum Studium der Medizin an der Iniversität in Bonn und schloß am 12.5.1980 das Studium mit der ärztlichen Prüfung ab.